

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clarithromycin Accord 250 mg kalvopäällysteiset tabletit

Clarithromycin Accord 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 250 mg klaritromysiiniä.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg klaritromysiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

250 mg:

Vaaleankeltainen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "C1".

Tabletin pituus on noin 14,90 mm ja leveys noin 7,10 mm.

500 mg:

Vaaleankeltainen, soikea, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkinnät "C" ja "2" jakouran kumminkin puolin.

Tabletin pituus on noin 18,60 mm ja leveys noin 8,85 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Clarithromycin Accord on tarkoitettu seuraavien bakteeri-infektioiden hoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille, kun infektion aiheuttaja on klaritromysiinille herkkä bakteeri ja kun potilaan tiedetään olevan yliherkkä beetalaktaamiantibiooteille tai kun beetalaktaamiantibiootit eivät sovi jostain muusta syystä (ks. kohdat 4.4 ja 5.1):

- streptokokin aiheuttama faryngiitti
- akuutti bakteeriperäinen sinuiitti (asianmukaisesti diagnosoitu)
- kroonisen keuhkoputkitulehduksen akuutti paheneminen (asianmukaisesti diagnosoitu)
- lievä ja keskivaikea bakteeriperäinen avohoitokeuhkokuume
- lievät ja keskivaikeat iho- ja pehmytkudosinfektiot (esim. märkärupi, ruusu, erytrasma).
- asianmukaisena yhdistelmänä antibakteerisen lääkityksen ja asianmukaisen mahahaavalääkkeen kanssa *Helicobacter pylori* häätöhoitoon potilaille, joilla mahahaavaan liittyy *Helicobacter pylori* (ks. kohta 4.2). Tämä käyttöaihe on tarkoitettu vain aikuisille.

Bakteerilääkkeiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Clarithromycin Accord -valmisteen annostus riippuu potilaan kliinisestä tilasta, ja siitä päättää aina lääkäri.

Aikuiset

- Standardi annostus: tavallinen annos on 250 mg kahdesti vuorokaudessa (aamulla ja illalla).
- Suuriannoksinen hoito (vaikeat infektiot): vaikeissa infektioissa annos voidaan suurentaa 500 mg:aan kahdesti vuorokaudessa.

Vähintään 12-vuotiaat nuoret: kuten aikuisille.

Alle 12-vuotiaat lapset

Clarithromycin Accord -valmistetta ei suositella alle 12-vuotiaiden lasten hoitoon. Alle 12-vuotiaille lapsille on saatavilla asianmukainen lääkemuoto (suspensio pediatriksille potilaille).

Helicobacter pylorin häätöhoito aikuisilla

H. pylori -infektion yhdistelmähoitossa on otettava huomioon *H. pylori* häätöä koskevat yleiset suositukset.

Iäkkäät

Kuten aikuisille.

Maksan vajaatoiminta

Klaritromysiinin annossa potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, on oltava varovainen (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei yleensä ole tarpeen, ellei munuaistoiminta ole vaikeasti heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min). Jos annoksen muuttaminen on tarpeen, päivittäinen kokonaisannos tulee puolittaa, jolloin annetaan esim. 250 mg kerran vuorokaudessa tai vaikeammissa infektioissa 250 mg kahdesti vuorokaudessa. Näille potilaille hoitoa ei tule jatkaa yli 14 vuorokauden ajan.

Hoidon kesto

Klaritromysiinihoidon kesto riippuu potilaan kliinisestä tilasta ja infektion tyypistä ja vaikeusasteesta, ja lääkäri päättää siitä aina.

- Hoidon kesto on tavallisesti 6–14 vuorokautta.
- Hoitoa tulee jatkaa vähintään 2 vuorokautta oireiden häviämisen jälkeen.
- Beetahemolyyttisissä streptokokki-infektioissa hoidon on kestävä vähintään 10 vuorokautta komplikaatioiden, kuten reumakuumeen ja munuaiskerästulehduksen, välttämiseksi.

Antotapa

Tabletti niellään riittävän nestemäärän (esim. lasillisen vettä) kanssa. Clarithromycin Accord voidaan ottaa aterioista riippumatta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille makrolidiantibiooteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Klaritromysiiniä ei saa käyttää samanaikaisesti seuraavien vaikuttavien aineiden kanssa (ks. kohta 4.5):

- ergotamiini, dihydroergotamiini
- astemitsoli, sisapridi, pimotsidi ja terfenadiini
- kolkisiini
- tikagrelori tai ranolatsiini

- HMG-CoA-reduktaasin estäjät (statiinit), jotka metaboloituvat suuressa määrin CYP3A4:n välityksellä (lovastatiini ja simvastatiini).

Klaritromysiiniä ei saa käyttää, jos potilaalla on anamneesissa QT-ajan pitenemistä (synnynnäinen tai dokumentoitu hankinnainen QT-ajan piteneminen) tai kammioarytmioita, myös kääntyvien kärkien takykardiaa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Klaritromysiiniä ei pidä käyttää, jos potilaalla on hypokalemia (QT-ajan pitenemisriski).

Klaritromysiiniä ei saa käyttää, jos potilaalla on sekä vaikea maksan vajaatoiminta että munuaistoiminnan häiriö.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Valittaessa klaritromysiini yksittäisen potilaan hoitoon on varmistettava makrolidiryhmän bakteerilääkkeen käytön sopivuus. Tämä perustuu asianmukaiseen diagnoosiin infektion bakteerietiologiasta hyväksytyyn käyttöaiheeseen ja selvittämällä resistenssi klaritromysiinille tai muille makrolideille. Alueilla, joilla erytromysiini A -resistenssiä esiintyy paljon, on erityisen tärkeää ottaa huomioon, että herkkyys klaritromysiinille ja muille antibiooteille vaihtelee. Muiden makrolidien tavoin *Streptococcus pneumoniae* klaritromysiiniresistenssiä esiintyy paljon joissakin Euroopan maissa (ks. kohta 5.1). Tämä tulee ottaa huomioon hoidettaessa *Streptococcus pneumoniae* aiheuttamia infektioita. Klaritromysiiniä suositellaan bakteeriperäisen faryngiitin hoitoon vain silloin, kun beetalaktaamien käyttö ensisijaisena hoitona ei ole mahdollista.

Klaritromysiiniä ei saa määrätä raskauden aikana, ellei hoidon hyötyjä ja riskejä ole arvioitu huolellisesti. Tämä pätee etenkin ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.6).

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Klaritromysiini eliminoituu pääasiassa maksan kautta. Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden antibiootihoidossa on siis noudatettava varovaisuutta.

Kuolemaan johtanutta maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8) on ilmoitettu. Joillakin potilailla on mahdollisesti ollut entuudestaan maksasairaus tai he ovat mahdollisesti käyttäneet muita maksa toksisia valmisteita. Potilaita tulee kehottaa lopettamaan hoito ja ottamaan yhteys lääkäriin, jos heille kehittyy maksasairauden oireita ja löydöksiä, esim. ruokahaluttomuutta, ikterusta, virtsan tummuutta, kutinaa tai vatsan alueen aritusta.

Lähes kaikkien bakteerilääkkeiden (myös makrolidien) käytön yhteydessä on ilmoitettu pseudomembranoottista koliittia, jonka vaikeusaste voi vaihdella lievästä hengenvaaralliseen. Lähes kaikkien bakteerilääkkeiden (myös klaritromysiinin) käytön yhteydessä on ilmoitettu *Clostridium difficile* -ripulia, jonka vaikeusaste voi vaihdella lievästä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin. Bakteerilääkehoito muuttaa paksusuolen normaaliflooraa, mikä voi johtaa *C. difficile* liikakasvuun. *C. difficile* -ripulin mahdollisuus on aina otettava huomioon, jos potilaalla on ripulia antibiootihoidon jälkeen. Huolellinen anamneesi on tarpeen, sillä *C. difficile* -ripulin on ilmoitettu puhjenneen jopa yli kaksi kuukautta bakteerilääkehoidon jälkeen. Klaritromysiinihoidon lopettamista on siis harkittava käyttöaiheesta riippumatta. Mikrobitilanne on tutkittava ja asianmukainen hoito aloitettava. Peristaltiikkaa estäviä lääkkeitä tulee välttää.

Myasthenia gravisin oireiden pahenemista on havaittu klaritromysiinihoitoa saavilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas käyttää samanaikaisesti sekä klaritromysiiniä että triatsolobentsodiatsepiineja, kuten triatsolaamia tai midatsolaamia (ks. kohta 4.5).

Varovaisuutta on noudatettava, jos klaritromysiiniä käytetään samanaikaisesti muiden ototoksisten lääkkeiden kanssa. Tämä koskee erityisesti aminoglykosideja. Kuuloa ja tasapainoelimen toimintaa on seurattava hoidon aikana ja sen jälkeen.

Sydän- ja verisuonitapahtumat

Makrolideilla, kuten klaritromysiinillä, toteutetussa hoidossa on esiintynyt sydämen repolarisaation ja QT-ajan pidentymistä, mihin liittyy sydämen rytmihäiriöiden ja kääntyvien kärkien takykardian kehittymisen riski (ks. kohta 4.8). Siten koska kammioarytmioiden riski (kääntyvien kärkien takykardia mukaan lukien) saattaa seuraavissa tilanteissa olla suurentunut, on noudatettava varovaisuutta annettaessa klaritromysiiniä seuraaville potilaille:

- potilaille, joilla on sepelvaltimotauti, vaikea sydämen vajaatoiminta, johtumishäiriöitä tai kliinisesti merkittävä bradykardia
- potilaille, joilla on elektrolyyttihäiriö, kuten hypomagnesemia. Klaritromysiiniä ei saa antaa potilaille, joilla on hypokalemia (ks. kohta 4.3).
- potilaille jotka käyttävät samanaikaisesti muita lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa (ks. kohta 4.5)
- klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti astemitsolin, sisapridin, pimotsidin tai terfenadiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)
- potilaille, joilla on synnynnäinen tai dokumentoitu hankinnainen QT-ajan pidentyminen tai anamneesissa kammioarytmioita (ks. kohta 4.3) ei saa käyttää klaritromysiiniä.

Epidemiologisissa tutkimuksissa, joissa on tutkittu makrolidien aiheuttamien kardiovaskulaaristen haittavaikutusten riskiä, on saatu vaihtelevia tuloksia. Joissakin havainnointitutkimuksissa on havaittu harvinaista lyhytaikaista rytmihäiriön, sydäninfarktin ja kardiovaskulaarisen kuolleisuuden riskiä, joka liittyy makrolideihin, klaritromysiini mukaan lukien. Näitä havaintoja tulee punnita suhteessa hoidon etuihin, kun klaritromysiiniä määrätään.

Keuhkokuume: *Streptococcus pneumoniae* -kannoissa esiintyy resistenssiä makrolideille, joten mikrobien herkkyuden testaaminen on tärkeää, jos klaritromysiiniä määrätään avohoitokeuhkokuumeen hoitoon. Sairaalakeuhkokuumetta hoidettaessa klaritromysiiniä on käytettävä yhdessä muiden asianmukaisten antibioottien kanssa.

Lievät ja keskivaikeat iho- ja pehmytkudosinfektiot: Nämä infektiot ovat useimmiten *Staphylococcus aureus*- tai *Streptococcus pyogenes* -mikrobien aiheuttamia. Molemmat saattavat olla resistenttejä makrolideille, joten mikrobien herkkyuden testaaminen on tärkeää. Jos beetalaktaamiantibiootteja ei voida käyttää (esim. allergian vuoksi), ensisijainen vaihtoehto saattaa olla jokin muu antibiootti, esim. klindamysiini. Makrolidien käyttöä pidetään nykyään aiheellisena vain joidenkin iho- ja pehmytkudosinfektioiden hoidossa. Näitä ovat esim. *Corynebacterium minutissimum* -mikrobin aiheuttamat infektiot (erytrasma), akne, ruusu ja tilanteet, joissa penisilliiniä ei voida käyttää.

Jos potilaalla esiintyy jokin vaikea akuutti yliherkkyysoireyhtymä, kuten anafylaksi, vaikeiden ihoon kohdistuvien haittavaikutusten (kuten akuutin yleistyneen eksantematoottisen pustuloosin (AGEP), Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, DRESS tai Henoch-Schönleinin purppura, klaritromysiinihoito on lopetettava heti ja asianmukainen hoito aloitettava ripeästi.

CYP3A4-entsyymiä indusoivat lääkevalmisteet:

Klaritromysiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos sitä käytetään samanaikaisesti CYP3A4-indusorien kanssa (ks. kohta 4.5).

HMG-CoA-reduktaasin estäjät (statiinit): Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti lovastatiinin tai simvastatiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Varovaisuutta on noudatettava, jos klaritromysiiniä määrätään samanaikaisesti muiden statiinien kanssa. Rabdomyolyyysiä on ilmoitettu klaritromysiiniä ja statiineja käyttävillä potilailla. Potilaita on seurattava myopatian oireiden ja löydösten varalta.

Jos klaritromysiinin ja statiinien samanaikaista käyttöä ei voida välttää, suositellaan pienimmän mahdollisen statiiniannoksen määräämistä. Tällöin voidaan harkita statiinia, jonka metabolia ei ole CYP3A-riippuvaista (esim. fluvastatiini) (ks. kohta 4.5).

Tablettimuotoiset diabeteslääkkeet/insuliini: Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti tablettimuotoisten diabeteslääkkeiden (kuten sulfonyyliureoiden) ja/tai insuliinin kanssa voi aiheuttaa merkittävää hypoglykemiaa. Glukoositasapainon huolellinen seuranta on suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

Oraaliset antikoagulantit: Klaritromysiinin käyttöön yhdessä varfariinin kanssa liittyy vakavien verenvuotojen, INR-arvon (International Normalized Ratio) merkitsevän nousun ja protrombiiniajan merkitsevän pidentymisen riski (ks. kohta 4.5). Jos potilas käyttää samanaikaisesti klaritromysiiniä ja suun kautta otettavaa antikoagulanttia, INR-arvoa ja protrombiiniaikaa on seurattava tiheästi.

Minkä tahansa mikrobilääkkeen, myös klaritromysiinin, käyttö *H. pylori*-infektion hoitoon voi johtaa lääkkeelle resistenttien mikrobien valikoitumiseen.

Kuten muitakin antibiootteja käytettäessä, pitkäaikainen käyttö voi suurentaa ei-herkkien bakteerien ja sienten määrää potilaan elimistössä. Mahdollisesti kehittyviä superinfektioita on hoidettava asianmukaisesti.

Huomiota on kiinnitettävä myös mahdolliseen ristiresistenssiin klaritromysiinin ja muiden makrolidien, linkomysiinin ja klindamysiinin välillä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavien lääkkeiden käyttö on ehdottoman vasta-aiheista vaikeiden yhteisvaikutusten mahdollisuuden vuoksi (ks. kohta 4.3):

Sisapridi, pimotsidi, astemitsoli ja terfenadiini:

Klaritromysiinin ja sisapridin samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu sisapridipitoisuuden nousua. Tämä saattaa aiheuttaa QT-ajan pitenemistä ja sydämen rytmihäiriöitä, kuten kammiotakykardiaa, kammioväriä ja kääntyvien kärkien takykardiaa. Samankaltaisia vaikutuksia on havaittu klaritromysiinin ja pimotsidin samanaikaisen käytön yhteydessä. Makrolidien tiedetään muuttavan terfenadiinin vaikutustapaa. Tähän on joskus liittynyt sydämen rytmihäiriöitä, kuten QT-ajan pitenemistä, kammiotakykardiaa, kammioväriä ja kääntyvien kärkien takykardiaa. Tutkimuksessa, johon osallistui 14 tervettä koehenkilöä, klaritromysiinin ja terfenadiinin samanaikainen anto suurensi terfenadiinin happometaboliitin pitoisuuden seerumissa 2–3-kertaiseksi ja pidensi QT-aikaa. Tällä ei kuitenkaan ollut kliinisesti havaittavaa vaikutusta. Samankaltaisia vaikutuksia on havaittu astemitsolin ja muiden makrolidien samanaikaisen käytön yhteydessä.

Ergotamiini, dihydroergotamiini:

Markkinoilletulon jälkeisten raporttien mukaan klaritromysiinin ja ergotamiinin tai dihydroergotamiinin samanaikaisen käytön yhteydessä on esiintynyt ergottoksisuutta, jonka tyypillisiä oireita ovat olleet vasospasmi ja raajojen sekä muiden kudosten (myös keskushermoston) iskemia. Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti näiden lääkevalmisteiden kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Kolkisiini on sekä CYP3A:n että kuljettajaproteiini P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti.

Klaritromysiinin ja muiden makrolidien tiedetään estävän CYP3A:n ja P-gp:n toimintaa. Jos klaritromysiiniä ja kolkisiinia annetaan samanaikaisesti, kolkisiinialtistus voi suurentua, mikä lisää sen haittatapahtumia ja mahdollisia kuolemia, etenkin potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta ja jotka käyttävät myös P-glykoproteiinin estäjää tai voimakasta CYP3A:n estäjää (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

HMG-CoA-reduktaasin estäjät (statiinit)

Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti lovastatiinin tai simvastatiinin kanssa on vasta-aiheista (4.3), koska nämä statiinit metaboloituvat suuressa määrin CYP3A4:n välityksellä, ja niiden samanaikainen

käyttö klaritromysiinin kanssa suurentaa niiden pitoisuutta plasmassa, joka suurentaa myopatian, myös rabdomyolyyysin, riskiä. Rabdomyolyyysiä on ilmoitettu samanaikaisesti klaritromysiiniä ja statiineja käyttävillä potilailla. Jos klaritromysiinihoitoa ei voida välttää, lovastatiini tai simvastatiini on keskeytettävä hoidon ajaksi.

Varovaisuutta on noudatettava, jos klaritromysiiniä määrätään samanaikaisesti statiinien kanssa. Jos klaritromysiinin ja statiinien samanaikaista käyttöä ei voida välttää, suositellaan pienimmän mahdollisen statiiniannoksen määräämistä. Tällöin voidaan harkita statiinia, jonka metabolia ei ole CYP3A-riippuvaista (esim. fluvastatiini). Potilaita on seurattava myopatian oireiden ja löydösten varalta.

Muiden lääkkeiden vaikutus klaritromysiiniin

CYP3A:n indusorit (esim. rifampisiini, fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali, mäkikuisma) voivat indusoida klaritromysiinin metaboliaa, jolloin klaritromysiinipitoisuudet voivat laskea subterapeuttille tasolle ja hoidon teho voi heikentyä. CYP3A:n indusorien pitoisuuksia plasmassa on ehkä myös seurattava, sillä ne voivat suurentua, kun klaritromysiini estää CYP3A:n toimintaa (ks. myös käytössä olevan CYP3A4:n estäjän tuotetiedot). Rifabutiinin ja klaritromysiinin samanaikainen käyttö johti seerumin rifabutiinipitoisuuksien suurenemiseen, klaritromysiinipitoisuuksien pienenemiseen ja uveittiriskin suurenemiseen.

Seuraavien lääkkeiden tiedetään tai epäillään vaikuttavan verenkierron klaritromysiinipitoisuuksiin. Klaritromysiiniannostuksen muuttaminen tai vaihtoehtoisten hoitomuotojen harkitseminen voi olla tarpeen.

Efavirentsi, nevirapiini, rifampisiini, rifabutiini ja rifapentiini

Voimakkaat CYP450:n indusorit, kuten efavirentsi, nevirapiini, rifampisiini, rifabutiini ja rifapentiini, voivat nopeuttaa klaritromysiinin metaboliaa ja pienentää näin sen pitoisuutta plasmassa. Toisaalta mikrobiologisesti aktiivisen metaboliitin, 14-OH-klaritromysiinin, pitoisuus suurenee. Klaritromysiinin ja 14-OH-klaritromysiinin mikrobiologisissa vaikutuksissa eri bakteereihin on kuitenkin eroja, joten klaritromysiinin ja entsyymi-indusorien samanaikainen anto voi heikentää tavoiteltua hoitovaikutusta.

Etraviriini

Etraviriini pienensi klaritromysiiniaktiivisuutta, mutta aktiivisen metaboliitin, 14-OH-klaritromysiinin, pitoisuus suureni. 14-OH-klaritromysiinillä on vähäisempi vaikutus *Mycobacterium avium*-kompleksiin, joten kokonaisvaikutus tähän patogeneeniin voi muuttua. Tästä syystä klaritromysiinille pitäisi harkita vaihtoehtoja *Mycobacterium avium*-kompleksia hoidettaessa.

Flukonatsoli

Kun 21 terveelle koehenkilölle annettiin samanaikaisesti flukonatsolia (200 mg/vrk) ja klaritromysiiniä (500 mg x 2), klaritromysiinin vakaan tilan minimipitoisuuden (C_{min}) keskiarvo suureni 33 % ja sen AUC-arvo 18 %. Flukonatsolin samanaikainen anto ei vaikuttanut merkittävästi aktiivisen metaboliitin, 14-OH-klaritromysiinin vakaan tilan pitoisuuteen. Klaritromysiiniannosta ei tarvitse muuttaa.

Oraaliset antikoagulantit

Klaritromysiinin ja varfariinin samanaikainen käyttö saattaa vahvistaa varfariinin hyytymistä estävää tehoa. Oraalisien antikoagulanttien vahvistunutta tehoa on usein havaittu potilailla, jotka käyttävät bakteerilääkkeitä, mukaan lukien makrolideja. Riski voi vaihdella esiintyvän infektion, iän ja potilaan yleistilan mukaan. Siksi ei ole helppo arvioida makrolidien osuutta INR-arvon suurenemiseen. INR-arvoa suositellaan valvottavan tavallista useammin makrolidien ja oraalisen antikoagulantin samanaikaisen käytön aikana ja pian sen jälkeen.

Ritonaviiri

Farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa potilaille annettiin samanaikaisesti ritonaviiria 200 mg 8 tunnin välein ja klaritromysiiniä 500 mg 12 tunnin välein, havaittiin klaritromysiinin metabolian huomattavaa estymistä. Klaritromysiinin C_{max} -arvo suureni 31 %, C_{min} -arvo suureni 182 % ja AUC

suureni 77 %, kun sitä annettiin samanaikaisesti ritonaviirin kanssa. 14-OH-klaritromysiinin muodostuminen estyi lähes täysin. Koska klaritromysiinin terapeuttinen leveys on suuri, annoksen pienentäminen ei todennäköisesti ole tarpeen, jos potilaan munuaiset toimivat normaalisti. Jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, seuraavia annostusmuutoksia on harkittava: Jos potilaan kreatiinipuhdistuma on 30–60 ml/min, klaritromysiiniannosta pienennetään 50 %. Jos potilaan kreatiinipuhdistuma on < 30 ml/min, klaritromysiiniannosta pienennetään 75 %. Klaritromysiinin annostus ei saa olla yli 1 g/vrk, jos sitä käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa.

Samankaltaisia annosmuutoksia on harkittava, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta ja ritonaviiria käytetään muiden HIV-proteasiinestäjien, kuten atatsanaviirin tai sakinaviirin, farmakokinetiikan tehosteaineena (ks. kohta Molempiin lääkkeisiin kohdistuvat yhteisvaikutukset).

Klaritromysiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

CYP3A-välitteiset yhteisvaikutukset

Klaritromysiinin tiedetään estävän CYP3A:n toimintaa. Jos klaritromysiiniä annetaan samanaikaisesti jonkin pääasiassa CYP3A:n kautta metaboloituvan lääkkeen kanssa, kyseisen lääkkeen pitoisuudet voivat suurentua, mikä saattaa voimistaa tai pidentää sekä lääkkeen hoitovaikutusta että sen haittavaikutuksia. Klaritromysiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas käyttää samanaikaisesti CYP3A:n substraateiksi tiedettyjä lääkkeitä, etenkin jos CYP3A:n substraatin turvallisuusmarginaali on pieni (esim. karbamatsepiini) ja/tai substraatti metaboloituu suuressa määrin tämän entsyymin vaikutuksesta.

Annostusmuutoksia voidaan harkita, ja pääasiassa CYP3A:n kautta metaboloituvien lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa tulee mahdollisuuksien mukaan seurata tarkoin, jos potilas saa samanaikaisesti klaritromysiinihoitoa.

Seuraavien lääkeaineiden tai lääkeaineryhmien tiedetään tai epäillään metaboloituvan saman CYP3A-isoentsyymin kautta: alpratsolaami, astemitsoli, karbamatsepiini, silostatsoli, sisapiridi, siklosporiini, disopyramidi, ergotalkaloidit, lovastatiini, metyyliiprednisoloni, midatsolaami, omepratsoli, oraaliset antikoagulantit (esim. varfariini), epätyypilliset psykoosiläkkeet (esim. ketiapiini), pimotsidi, kinidiini, rifabutiini, sildenafili, simvastatiini, sirolimuusi, takrolimuusi, terfenadiini, triatsolaami ja vinblastiini. Läkkeitä, joiden yhteisvaikutukset klaritromysiinin kanssa välittyvät vastaavilla mekanismeilla muiden CYP450-järjestelmän isoentsyymien kautta ovat mm. fenytoiini, teofylliini ja valproaatti.

Tablettimuotoiset diabeteslääkkeet/insuliini

Klaritromysiinin käyttö samanaikaisesti tablettimuotoisten diabeteslääkkeiden ja/tai insuliinin kanssa voi aiheuttaa merkittävää hypoglykemiaa. Tiettyjä tablettimuotoisia diabeteslääkkeitä käytettäessä (esim. nateglinidi, pioglitatsoni, repaglinidi ja rosiglitatsoni) klaritromysiinin aiheuttama CYP3A-entsyymin esto saattaa samanaikaisessa käytössä johtaa hypoglykemiaan. Glukoositasapainon huolellinen seuranta on suositeltavaa.

Rytmihäiriölääkkeet

Markkinoilletulon jälkeen klaritromysiinin ja kinidiinin tai disopyramidin samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu kääntyvien kärkien takykardiaa. Näiden lääkkeiden ja klaritromysiinin samanaikaisen käytön aikana potilaan EKG:tä on seurattava QT-ajan pidentymisen varalta. Kinidiinin ja disopyramidin pitoisuuksia seerumissa on seurattava klaritromysiinihoidon aikana.

Omepratsoli

Klaritromysiiniä (500 mg 8 tunnin välein) annettiin terveille aikuisille yhdessä omepratsolin kanssa (40 mg/vrk). Omepratsolin vakaan tilan pitoisuudet plasmassa suurensivat (C_{max} suureni 30 %, AUC_{0-24} taas 89 % ja $t_{1/2}$ vuorostaan 34 %), kun samanaikaisesti käytettiin klaritromysiiniä. Mahan pH-keskiarvo 24 tunnin ajalta oli 5,2 pelkkää omepratsolia käytettäessä ja 5,7, kun omepratsolia käytettiin yhdessä klaritromysiinin kanssa.

Sildenafili, tadalafiili ja vardenafiili

Kaikki nämä fosfodiesteri-estäjät metaboloituvat ainakin osittain CYP3A-välitteisesti, ja samanaikaisesti käytetty klaritromysiini voi estää CYP3A-toimintaa. Klaritromysiinin samanaikainen käyttö sildenafilin, tadalafilin tai vardenafiiin kanssa suurentaa todennäköisesti altistusta fosfodiesteri-estäjille. Sildenafilin, tadalafilin ja vardenafiiin annostuksen pienentämistä tulee harkita, jos samanaikaisesti käytetään klaritromysiiniä.

Teofylliini, karbamatsepiini

Kliinisten tutkimustulosten mukaan veren teofylliini- ja karbamatsepiinipitoisuudet suurenevät lievästi mutta tilastollisesti merkitsevästi ($p \leq 0,5$), kun näitä lääkkeitä annettiin samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa. Annoksen pienentämistä on ehkä harkittava.

Tolterodiini

Tolterodiinin metabolia tapahtuu ensisijaisesti CYP2D6-välitteisesti. Osalla väestöstä ei kuitenkaan ole CYP2D6-entsyymitoimintaa, ja näillä henkilöillä metabolian on havaittu tapahtuvan CYP3A:n välityksellä. Tässä väestöryhmässä CYP3A-toiminnan estyminen suurentaa seerumin tolterodiinipitoisuuksia merkitsevästi, mihin liittyy yliannostuksen mahdollinen riski. CYP3A-estäjää, kuten klaritromysiiniä, käytettäessä tolterodiiniannostuksen pienentäminen voi olla tarpeen potilailla, jotka ovat hitaita CYP2D6-metabolioijia.

Triatsolobentsodiatsepiinit (esim. alpratsolaami, midatsolaami, triatsolaami)

Kun midatsolaamia annettiin samanaikaisesti klaritromysiinitablettien kanssa (250 mg x 2), laskimoon annetun midatsolaamin AUC-arvo suureni 2,7-kertaiseksi ja suun kautta annetun midatsolaamin AUC-arvo 7-kertaiseksi. Suun kautta annettavan midatsolaamin ja klaritromysiinin samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos potilas saa samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa myös midatsolaamia laskimoon, hänen tilaansa on seurattava huolellisesti siltä varalta, että annosmuutokset ovat tarpeen. Samat varotoimet koskevat myös muita CYP3A:n välityksellä metaboloituvia bentsodiatsepiineja, kuten triatsolaamia ja alpratsolaamia. Jos taas bentsodiatsepiinien metabolia ei tapahdu CYP3A:n kautta (tematsepaami, nitratsepaami, loratsepaami), kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset klaritromysiinin kanssa ovat epätodennäköisiä.

Klaritromysiinin ja triatsolaamin samanaikaisen käytön yhteydessä on lääkkeen markkinoilletulon jälkeen ilmoitettu yhteisvaikutuksista ja keskushermostovaikutuksista (esim. uneliaisuus ja sekavuus). Potilaan seuranta farmakologisten keskushermostovaikutusten voimistumisen varalta on suositeltavaa.

Muut lääkeyhteisvaikutukset

Digoksiini

Digoksiinin arvellaan olevan kuljettajaproteiini P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti. Klaritromysiinin tiedetään olevan P-gp-estäjä. Jos klaritromysiiniä ja digoksiinia annetaan samanaikaisesti, P-gp:n ja/tai CYP3A:n toiminnan estyminen voi suurentaa digoksiinialtistusta. Valmisteen markkinoilletulon jälkeen on ilmoitettu seerumin digoksiinipitoisuuksien suurenemista, kun potilaille on annettu samanaikaisesti klaritromysiiniä ja digoksiinia. Joillakin potilailla on esiintynyt digoksiinimyrkytykseen viittaavia kliinisiä oireita, myös rytmihäiriöitä, jotka saattavat johtaa kuolemaan.

Seerumin digoksiinipitoisuuksia on seurattava huolellisesti, jos potilaalle annetaan samanaikaisesti digoksiinia ja klaritromysiiniä.

Tsidovudiini

Jos klaritromysiinitabletteja annetaan samanaikaisesti suun kautta otettavan tsidovudiinin kanssa aikuisille HIV-potilaille, klaritromysiini saattaa pienentää vakaan tilan tsidovudiinipitoisuuksia. Klaritromysiini ilmeisesti häiritsee samanaikaisesti annetun oraalisen tsidovudiinin imeytymistä, joten tämä yhteisvaikutus voidaan suurelta osin välttää pitämällä klaritromysiinin ja tsidovudiinin ottamisen välillä aina 4 tunnin tauko. Tätä yhteisvaikutusta ei ole esiintynyt HIV-positiivisilla lapsipotilailla, joille on annettu klaritromysiinisuspensiota yhdessä tsidovudiinin tai didanosiinin kanssa. Yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä, jos klaritromysiini annetaan infuusiona laskimoon.

Fenytoiini ja valproaatti

Spontaanien ja julkaistujen yhteisvaikutusraporttien mukaan CYP3A:n estäjillä, kuten klaritromysiinillä, on ollut yhteisvaikutuksia sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden ei katsota metaboloituvan CYP3A:n kautta, kuten fenytoiiniin ja valproaatin kanssa. On suositeltavaa määrittää näiden lääkkeiden pitoisuudet seerumissa, jos niitä käytetään samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa. Pitoisuuksien suurenemista on ilmoitettu.

Molempiin lääkkeisiin kohdistuvan yhteisvaikutukset

Atatsanaviiri

Sekä klaritromysiini että atatsanaviiri ovat CYP3A:n substraatteja ja estäjiä, ja molempiin lääkeaineisiin kohdistuvista yhteisvaikutuksista on näyttöä. Klaritromysiinin (500 mg x 2) ja atatsanaviirin (400 mg x 1) samanaikainen anto kaksinkertaisti klaritromysiinialtistuksen ja pienensi 14-OH-klaritromysiinialtistusta 70 %, kun taas atatsanaviirin AUC-arvo suureni 28 %. Koska klaritromysiinin terapeuttinen leveys on suuri, annoksen pienentäminen ei todennäköisesti ole tarpeen, jos potilaan munuaiset toimivat normaalisti. Jos potilaalla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min), klaritromysiiniannosta pienennetään 50 %. Jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, klaritromysiiniannosta pienennetään 75 % sopivaa valmistemuotoa käyttäen. Klaritromysiinin annostus ei saa olla yli 1 g/vrk, jos sitä annetaan yhdessä jonkin proteaasineistäjän kanssa.

Kalsiumkanavan salpaajat

Hypotensioriskin vuoksi varovaisuutta on noudatettava, jos CYP3A4-välitteisesti metaboloituvia kalsiumkanavan salpaajia (esim. verapamiilia, amlodipiinia, diltiatseemia) käytetään samanaikaisesti klaritromysiinin kanssa. Yhteisvaikutuksen vuoksi sekä klaritromysiinin että kalsiumkanavan salpaajien pitoisuudet plasmassa saattavat suurentua. Hypotensiota, bradyarytmiaa ja maitohappoasidoosia on havaittu klaritromysiiniä ja verapamiilia samanaikaisesti käytävillä potilailla.

Itrakonatsoli

Sekä klaritromysiini että itrakonatsoli ovat CYP3A:n substraatteja ja estäjiä, joten lääkkeet vaikuttavat toisiinsa. Klaritromysiini voi suurentaa itrakonatsolin pitoisuutta plasmassa ja itrakonatsoli taas klaritromysiinin pitoisuutta plasmassa. Jos potilas käyttää samanaikaisesti itrakonatsolia ja klaritromysiiniä, häntä on seurattava tarkoin farmakologisten vaikutusten voimistumisen tai pitenemisen oireiden ja löydösten varalta.

Sakinaviiri

Sekä klaritromysiini että sakinaviiri ovat CYP3A:n substraatteja ja estäjiä, ja molempiin lääkeaineisiin kohdistuvista yhteisvaikutuksista on näyttöä. Kun 12 terveelle vapaaehtoiselle annettiin samanaikaisesti klaritromysiiniä (500 mg kahdesti vuorokaudessa) ja sakinaviiria (pehmeät liivatekapselit, 1 200 mg kolmesti vuorokaudessa), sakinaviirin vakaan tilan AUC-arvo suureni 177 % ja sen maksimipitoisuus (C_{max}) 187 % verrattuna pelkän sakinaviirin antoon. Klaritromysiinin AUC- ja C_{max} -arvot olivat noin 40 % suuremmat kuin pelkkää klaritromysiiniä käytettäessä. Annosmuutokset eivät ole tarpeen, jos näiden kahden lääkkeen kyseisiä annoksia/valmistemuotoja käytetään samanaikaisesti vain rajallisen aikaa. Pehmeillä liivatekapseleilla tehtyjen yhteisvaikutustutkimusten tulokset eivät välttämättä anna todenmukaista käsitystä kovien sakinaviiriliivatekapseleiden käytön yhteydessä esiintyvistä vaikutuksista. Pelkällä sakinaviirilla tehtyjen yhteisvaikutustutkimusten tulokset eivät välttämättä anna todenmukaista käsitystä sakinaviiri/ritonaviirihoidon yhteydessä esiintyvistä vaikutuksista. Kun sakinaviiria käytetään samanaikaisesti ritonaviirin kanssa, on otettava huomioon ritonaviirin mahdollinen vaikutus klaritromysiiniin.

Verapamiili

Hypotensiota, bradyarytmiaa ja maitohappoasidoosia on havaittu klaritromysiiniä ja verapamiilia samanaikaisesti käytävillä potilailla.

Klaritromysiinillä ei ole osoitettu olevan yhteisvaikutuksia ehkäisytablettien kanssa.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja ime tys

Raskaus

Yli 200 raskautta koskevat tiedot klaritromysiiniin käytöstä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana eivät anna selvää näyttöä teratogeenisistä vaikutuksista eivätkä vastasyntyneeseen kohdistuvista haittavaikutuksista. Tiedot rajallisesta määrästä raskauksia, joissa ensimmäisen kolmanneksen aikana tapahtui klaritromysiiniälistusta, viittaavat keskenmenoriskin mahdolliseen suurenemiseen. Tähän mennessä ei ole saatavilla muita asianmukaisia epidemiologisia tietoja.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Riskiä ihmisille ei tunneta. Klaritromysiinihoidon hyödyt ja riskit on punnittava tarkoin, ennen kuin klaritromysiiniä käytetään raskauden aikana.

Imetys

Klaritromysiini ja sen aktiivinen metaboliitti erittyvät rintamaitoon. Imeväiselle saattaa siksi kehittyä ripulia ja limakalvojen sieni-infektioita, jotka saattavat vaatia rintaruokinnan lopettamisen. Herkistymisen mahdollisuus on pidettävä mielessä. Äidille koituvaa hyötyä on verrattava mahdollisiin imeväiselle kohdistuviin riskeihin.

Hedelmällisyys

Klaritromysiiniin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Rotilla tehdyistä tutkimuksista saadut vähäiset tiedot eivät viittaa hedelmällisyyteen kohdistuviin vaikutuksiin.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Klaritromysiiniin vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tietoa. Ennen kuin potilas ajaa autoa tai käyttää koneita, on otettava huomioon, että valmisteen käyttöön saattaa liittyä huimausta, kiertohuimausta, sekavuutta ja ajan ja paikan tajun heikkenemistä.

4.8 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin esiintyneitä klaritromysiinihoitoon liittyneitä haittavaikutuksia sekä aikuisilla että lapsilla ovat vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, oksentelu ja makuuain muuokset. Nämä haittavaikutukset ovat yleensä lieviä ja vastaavat makrolidiantibioottien tiedossa olevaa turvallisuusprofiilia (ks. kohta 4.8 b).

Kliinisissä tutkimuksissa näiden ruoansulatuskanavan haittavaikutusten esiintyvyydessä ei havaittu merkittävää eroa riippuen siitä, oliko potilaalla jokin mykobakteeri-infektio.

b. Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Seuraavassa taulukossa esitetään kliinisissä tutkimuksissa raportoidut ja markkinoilletulon jälkeen havaitut haittavaikutukset seuraavien valmistemuotojen osalta: välittömästi vapauttava tabletti, rakeet oraalispensiota varten, injektiokuiva-aine liuosta varten, depottabletti ja säädellysti vapauttava tabletti.

Haittavaikutukset, joilla on ainakin mahdollinen yhteys klaritromysiinihoitoon, on luokiteltu kussakin elinjärjestelmäluokassa niiden yleisyyden mukaan seuraavan käytännön mukaisesti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä, mikäli vakavuus voidaan määrittellä.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)	Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Tuntematon* (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot			Ihonalaiskudoksen tulehdus ¹ , kandidiaasi, gastroenteriitti ² , infektiot ³ ,	Pseudomembranoottinen koliitti, ruusu, erytrasma

			emätintulehdus	
Veri ja imukudos			Leukopenia, neutropenia ⁴ , trombosytomia ³ , eosinofilia ⁴	Agranulosytoosi, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä ⁵			Anafylaksiaa muistuttava reaktio ¹ , yliherkkyys	Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Ruokahaluttomuus, ruokahalun heikkeneminen	Hypoglykemia ⁶
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus	Ahdistuneisuus, hermostuneisuus ³	Psykoottinen häiriö, sekavuus, depersonalisaatio, masennus, ajan ja paikan tajun heikkeneminen, aistiharhat, poikkeavat unet
Hermosto		Makuaistin häiriöt, päänsärky, makuaistin muutokset	Tajunnan menetys ¹ , dyskinesia ¹ , huimaus, uneliaisuus ⁷ , vapina	Kouristuskohtaukset, ageusia, parosmia, anosmia, myasthenia gravis (ks. kohta 4.4)
Kuulo ja tasapainoelin			Kiertohuimaus, kuulon heikkeneminen, tinnitus	Kuurous
Sydän			Sydämenpysähdys ¹ , eteisvärinä ¹ , EKG:ssä todettava QT-ajan piteneminen ⁸ , lisälyönnit ¹ , sydämentykytys	Kääntyvien kärkien takykardia ⁸ , kammiotakykardia ⁸ , kammiovärinä
Verisuonisto		Vasodilataatio ¹		Verenvuoto ⁹
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Astma ¹ , nenäverenvuoto ² , keuhkoembolia ¹	
Ruoansulatuselimistö		Ripuli ¹⁰ , oksentelu, ylävatsavaivat, pahoinvointi, vatsakipu	Esofagiitti ¹ , ruokatorven refluksitauti ² , gastriitti, peräaukon kipu ² , suutulehdus, kielitulehdus, vatsan pullotus ⁴ , ummetus, suun kuivuus, röyhtäily, ilmavaivat	Akuutti haimatulehdus, kielen värimuutokset, hampaiden värimuutokset ¹³

Maksa ja sappi		Maksan toimintakokeiden poikkeavuudet	Kolestaasi ⁴ , maksatulehdus ⁴ , ALAT-arvon nousu, ASAT-arvon nousu, GGT-arvon nousu ⁴	Maksan vajaatoiminta ¹¹ , hepatosellulaarinen ikterus
Iho ja ihonalainen kudosis		Ihottuma, liikkahikoilu	Rakkulainen ihotulehdus ¹ , kutina, nokkosihottuma, makulopapulaarinen ihottuma ³	Stevens–Johnsonin oireyhtymä ⁵ , toksinen epidermaalinen nekrolyysi ⁵ , lääkeihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS), akne, Henoch-Schönleinin purppura, Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi
Luusto, lihakset ja sidekudosis			Lihasspasmit ³ , tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys ¹ , lihaskipu ²	Rabdomyolyyssi ^{2,12} , myopatia
Munuaiset ja virtsatiet			Suurentunut veren kreatiinipitoisuus ¹ , suurentunut veren ureapitoisuus ¹	Munuaisten vajaatoiminta, interstitiaalinfriitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan laskimotulehdus ¹	Injektiokohdan kipu ¹ , injektiokohdan tulehdus ¹	Huonovointisuus ⁴ , kuume ³ , astenia, rintakipu ⁴ , vilunväristykset ⁴ , väsymys ⁴	
Tutkimukset			Poikkeava albumiini-/globuliinisuhde ¹ , AFOS-arvon nousu ⁴ , veren laktatidehydrogeeniasiarvojen nousu ⁴	INR-arvon nousu ⁹ , protrombiiniajan piteneminen ⁹ , poikkeava virtsan väri

¹ Haittavaikutukset, joita ilmoitettiin vain valmistemuodon ”injektiokuiva-aine liuosta varten” käytön yhteydessä

² Haittavaikutukset, joita ilmoitettiin vain valmistemuodon ”depottabletti” käytön yhteydessä

³ Haittavaikutukset, joita ilmoitettiin vain valmistemuodon ”rakeet oraalisuspensiota varten” käytön yhteydessä

⁴ Haittavaikutukset, joita ilmoitettiin vain valmistemuodon ”välittömästi vapauttava tabletti” käytön yhteydessä

^{5,8,10,11,12} Ks. kohta 4.8 a)

^{6,7,9,1} Ks. kohta 4.8 c)¹³ Hampaiden värjäytyminen voidaan yleensä korjata hammaslääkärin puhdistuksella.

c. Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Injektiokohdan laskimotulehdus, injektiokohdan kipu ja injektiokohdan tulehdus liittyvät vain laskimoon annettavaan klaritromysiiniin.

Hyvin harvoissa tapauksissa on ilmoitettu maksan vajaatoiminnasta, joka on johtanut kuolemaan. Tämä on yleensä liittynyt vakavaan perussairauteen ja/tai samanaikaiseen lääkitykseen (ks. kohta 4.4).

Ripuliin on kiinnitettävä erityistä huomiota, sillä lähes kaikkien bakteerilääkkeiden (myös klaritromysiinin) käytön yhteydessä on ilmoitettu *Clostridium difficile* -ripulia, jonka vaikeusaste voi vaihdella lievästä ripulista kuolemaan johtavaan koliittiin (ks. kohta 4.4).

Jos potilaalla esiintyy jokin vaikea akuutti yliherkkyysoireyhtymä, kuten anafylaksi, Stevens–Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi, klaritromysiinihoito on lopetettava heti ja asianmukainen hoito aloitettava ripeästi (ks. kohta 4.4).

Muiden makrolidien tavoin QT-ajan pitenemistä, kammiotakykardiaa ja kääntyvien kärkien takykardiaa on raportoitu harvoin klaritromysiinin käytön yhteydessä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Lähes kaikkien bakteerilääkkeiden, myös klaritromysiinin, käytön yhteydessä on ilmoitettu pseudomembranoottista koliittia, jonka vaikeusaste voi vaihdella lievästä hengenvaaralliseen. Tämän vuoksi on tärkeää ottaa huomioon tämän diagnoosin mahdollisuus potilailla, joilla esiintyy ripulia minkä tahansa antibiootihoidon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Joissakin rabdomyolyyysiä koskeneissa raporteissa klaritromysiiniä oli käytetty samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joilla tiedetään olevan yhteys rabdomyolyyysiin, kuten statiinit, fibraatit, kolkisiini tai allopurinoli (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Valmisteen markkinoilletulon jälkeen klaritromysiinin ja kolkisiinin samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu kolkisiinitoksisuutta, etenkin iäkkäillä potilailla ja/tai potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Joitakin kuolemantapauksia on raportoitu näillä potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Hypoglykemiaa on raportoitu harvoin. Jotkin tapaukset ovat esiintyneet potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti tablettimuotoisia diabeteslääkkeitä tai insuliinia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Klaritromysiinin ja triatsolaamin samanaikaisen käytön yhteydessä on lääkkeen markkinoilletulon jälkeen ilmoitettu yhteisvaikutuksista ja keskushermostovaikutuksista (esim. uneliaisuus ja sekavuus). Potilaan seuranta farmakologisten keskushermostovaikutusten voimistumisen varalta on suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

Klaritromysiinin käyttöön yhdessä varfariinin kanssa liittyy vakavien verenvuotojen, INR-arvon merkitsevän nousun ja protrombiiniajan merkitsevän pidentymisen riski. Jos potilas käyttää samanaikaisesti klaritromysiiniä ja suun kautta otettavaa antikoagulanttia, INR-arvoa ja protrombiiniaikaa on seurattava tiheästi (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Klaritromysiinidepottabletteja on harvinaisissa tapauksissa havaittu ulosteessa. Monissa näistä tapauksista potilaalla on ollut jokin anatominen (mm. ileostooma tai kolostooma) tai toiminnallinen ruoansulatuskanavan poikkeama, johon liittyy läpikulkuaajan lyheneminen. Useissa raporteissa tablettijäämiin on liittynyt ripuli. Jos potilaalla on tablettijäämiä ulosteessa eikä hänen tilansa kohene, suositellaan siirtymistä toisen klaritromysiini valmistemuodon (esim. suspension) tai toisen antibiootin käyttöön.

Erityisryhmät: Immuniipuutteisten potilaiden haittavaikutukset (ks. kohta e).

d. Pediatriset potilaat

Lapsille tarkoitettuja klaritromysiinisuspensioita on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa 6 kk – 12 vuoden ikäisillä lapsilla. Siksi alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa on käytettävä lapsille tarkoitettua klaritromysiinisuspensiota.

e. Muut erityisryhmät

Immuunipuutteiset potilaat

AIDSia sairastavilla tai muuten immuunipuutteisilla potilailla, jotka käyttävät pitkäaikaisesti suuria klaritromysiiniannoksia mykobakteeri-infektioiden hoitoon, on usein vaikeaa erottaa mahdollisesti klaritromysiinin käyttöön liittyviä haittatapahtumia HIV-infektion tai muiden samanaikaisten sairauksien merkeistä.

1 000 mg ja 2 000 mg klaritromysiinin kokonaisvuorokausiannoksia käyttäneillä aikuispotilailla yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat pahoinvointi, oksentelu, makuaistin muutokset, vatsakipu, ripuli, ihottuma, ilmavaivat, päänsärky, ummetus, kuulohäiriöt ja ASAT- ja ALAT-arvojen nousu. Muita harvemmin esiintyneitä haittavaikutuksia olivat hengenahdistus, unettomuus ja suun kuivuus. Haittavaikutusten ilmaantuvuus oli 1 000 ja 2 000 mg käyttäneillä potilailla samaa luokkaa, mutta klaritromysiinin 4 000 mg kokonaisvuorokausiannoksella se oli noin 3–4-kertainen.

Näillä immuunipuutteisilla potilailla laboratorioarvojen arvioinnit tehtiin analysoimalla niitä arvoja, jotka olivat kyseisen testin kohdalla selvästi poikkeavia (ts. erittäin korkeita tai alhaisia). Näiden kriteerien perusteella noin 2–3 prosentilla potilaista, joiden klaritromysiiniannos oli 1 000 tai 2 000 mg/vrk, ASAT- ja ALAT-arvot olivat selvästi poikkeavan suuria ja valkosolu- ja verihiutalemäärät poikkeavan pieniä. Näissä kahdessa annostusryhmässä pienemmällä osalla potilaista myös veren ureatyppi oli koholla. 4 000 mg/vrk käyttäneillä potilailla kaikki poikkeavat arvot (paitsi valkosoluarvot) olivat hieman yleisempiä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www.sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Myrkytysoireet

Ilmoitusten mukaan suurten klaritromysiinimäärien ottaminen suun kautta aiheuttaa todennäköisesti ruoansulatuskanavaoireita. Yksi potilas, jolla oli anamneesissa kaksisuuntainen mielialahäiriö, otti 8 g klaritromysiiniä, ja hänelle kehittyi psyykkisen tilan muutoksia, vainoharhaisuutta, hypokalemia ja hypoksemia.

Myrkytyksen hoito

Yliannostustapausten hoitoon ei ole spesifistä vastamyrkkyä. Hemodialyysi ja peritoneaalidialyysi eivät pienennä seerumin klaritromysiinipitoisuutta.

Yliannostukseen liittyvät haittavaikutukset hoidetaan vatsahuuhtelulla ja antamalla tukihoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet, makrolidit

ATC-koodi: J01FA09

Vaikutusmekanismi

Klaritromysiini on puolisynteettinen erytromysiini A -johdos. Sen antibakteerinen vaikutus perustuu siihen, että se sitoutuu herkkien bakteerien ribosomien 50S-alayksiköihin ja estää siten

proteiinisynteesiä. Se tehoaa erittäin hyvin moniin aerobisiin ja anaerobisiin grampositiivisiin ja gramnegatiivisiin mikrobeihin. Metaboliitin MIC-arvot ovat samaa luokkaa tai kaksi kertaa suurempia kuin kanta-aineen MIC-arvot.

Myös klaritromysiinin 14-hydroksimetaboliitilla on mikrobeja torjuvaa vaikutusta. Metaboliitin MIC-arvot ovat samaa luokkaa tai kaksi kertaa suurempia kuin kanta-aineen MIC-arvot. Poikkeuksen muodostaa *H. influenzae*, jonka suhteen 14-hydroksimetaboliitti on 2 kertaa aktiivisempi kuin kanta-aine.

Farmakokinetiikka/farmakodynamiikka

Klaritromysiini jakautuu laajalti kehon kudoksiin ja nesteisiin. Koska se läpäisee kudokset hyvin, solunsisäiset pitoisuudet ovat suurempia kuin seerumpitoisuudet.

Tärkeimpiä makrolidiaktiivisuuden ennustamiseen liittyviä farmakodynaamisia ominaisuuksia ei ole saatu täysin selville. Aika MIC-arvon yläpuolella (T/MIC) voi korreloida parhaiten klaritromysiinin tehon kanssa, mutta koska hengitysteiden kudoksissa ja epiteelien pintanesteissä todetut klaritromysiinipitoisuudet ylittävät pitoisuudet plasmassa, plasmapitoisuuksiin perustuvien parametrien käyttö ei ehkä ennusta tarkasti hengitystieinfektioiden hoidossa saavutettavaa vastetta.

Resistenssimekanismit

Makrolidiantibiootteihin kohdistuvat resistenssimekanismit liittyvät antibiotin vaikutuskohdan muuntumiseen tai perustuvat muunteluun ja/tai antibiotin aktiiviseen ulosvirtaukseen.

Resistenssikehitys saattaa olla kromosomi- tai plasmidivälitteistä, indusoitua tai olla olemassa konstitutiivisesti. Makrolidiresistentit bakteerit tuottavat entsyymejä, joiden vaikutuksesta ribosomin RNA:ssa oleva residuaalinen adeniini metyloituu, jolloin antibiotin sitoutuminen ribosomiin estyy. Makrolidiresistentit mikrobit ovat yleensä ristiresistentejä linkosamideille ja B-streptogramiinille ribosomaalisen sitoutumiskohdan metylaation vuoksi. Klaritromysiini kuuluu myös tämän entsyymin voimakkaimpiin indusoreihin. Lisäksi makrolidit vaikuttavat bakteriostaattisesti estämällä ribosomien peptidyyli transferaasia.

Klaritromysiinin, erytromysiinin ja atsitromysiinin välillä on täydellinen ristiresistenssi. Metisilliinille resistentit stafylokokit ja penisilliinille resistentti *Streptococcus pneumoniae* ovat resistenttejä makrolideille, kuten klaritromysiinille.

Raja-arvot

Klaritromysiinille on määritelty seuraavat raja-arvot, jotka erottavat herkät organismit resistenteistä organismeista. Raja-arvot ovat EUCAST-toimikunnan (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing) määrittelemät, 1.1.2012 (v. 2.0):

Lajikohtaiset klaritromysiinin raja-arvot^{B,C}		
Patogeeni	Herkkä (≤) (mg/l)	Resistentti (>) (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	-	-
<i>Pseudomonas-lajit</i>	-	-
<i>Acinetobacter-lajit</i>	-	-
<i>Staphylococcus-lajit</i>	1	2
<i>Enterococcus-lajit</i>	-	-
A-, B-, C- ja G-ryhmän streptokokit	0,25	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae D</i>	0,25	0,5
Muut streptokokit	IE	IE
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	32
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25	0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	-	-
Grampositiiviset anaerobit (paitsi <i>Clostridium difficile</i>)	-	-

<i>Gramnegatiiviset anaerobit</i>	-	-
<i>Muut kuin lajikohtaiset raja-arvot^A</i>	IE	IE

- A. Lajeihin liittymättömät herkkyysrajat on määritelty pääasiassa farmakokineettisten/farmakodynaamisten tietojen perusteella, eivätkä ne liity tiettyjen lajien MIC-jakaumiin. Ne on tarkoitettu käytettäväksi vain muille kuin taulukossa tai alaviitteissä mainituille lajeille. Makrolidien, linkosamiinien ja streptogramiinien muiden kuin lajikohtaisten raja-arvojen laskennassa käytettävät farmakodynaamiset tiedot eivät kuitenkaan ole varmoja, mistä johtuu merkintä IE.
- B. Erytromysiinin avulla voidaan määrittää luettelossa mainittujen bakteerien herkkyys muille makrolideille (atsitromysiini, klaritromysiini ja roksitromysiini).
- C. Klaritromysiiniä käytetään *H. pylori* (villin tyyppin isolaattien MIC $\leq 0,25$ mg/l) häätöhoitoon.
- D. Makrolidien MIC-arvojen ja kliinisen lopputuloksen välinen korrelaatio on heikko *H. influenzae* -bakteerin osalta. Sen vuoksi makrolidien ja vastaavien antibioottien raja-arvot on määritetty luokittelemalla villin tyyppin *H. influenzae* välimuotoiseksi.
- ”IE” ilmaisee, ettei käytettävissä ole riittävää näyttöä siitä, että kyseinen laji soveltuu hyvin kyseisellä lääkkeellä hoidettavaksi.

Klaritromysiiniä käytetään *H. pylori* -bakteerin häätöön. Pienin bakteerien kasvun estävä lääkepitoisuus (MIC) on $\leq 0,25$ $\mu\text{g/ml}$, ja Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) on määrittänyt sen herkkien lajien raja-arvoksi.

Herkkyyys

Hankitun resistenssin yleisyys voi vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti samoilla lajeilla ja paikallinen tieto resistenssistä on suotavaa erityisesti, kun hoidetaan vaikeita infektioita. Tarvittaessa on syytä kysyä neuvoa asiantuntijoilta, jos paikallinen resistenssitilanne on sellainen, että lääkkeen hyöty on kyseenalainen ainakin joidenkin infektio-tyyppien hoidossa.

Grampositiiviset aerobit
Grampositiiviset aerobit
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<i>Streptococcus</i> Group F
Gramnegatiiviset aerobit
<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Legionella</i> spp.
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
Anaerobit
<i>Clostridium</i> -lajit paitsi <i>C. difficile</i>
Muut mikro-organismit
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Chlamyphilapsitacci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Mycobacterium</i> -lajit
Lajit, joiden kohdalla hankinnainen resistenssi voi olla ongelma
Grampositiiviset aerobit
<i>Enterococcus</i> -lajit ⁺
<i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliinille herkät ja metisilliiniresistentit ⁺)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
Ryhmiä A*, B, C ja G streptokokit
<i>Streptococcus viridans</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> * ⁺
Gramnegatiiviset aerobit
<i>Haemophilus influenzae</i> [§]

Helicobacter pylori
Anaerobit
Bacteroides spp.
Peptococcus- /Peptostreptococcus-lajit
Luontaisesti resistentit mikrobit
Gramnegatiiviset aerobit
Acinetobacter
Enterobacteriaceae
Pseudomonas aeruginosa
Anaerobes
Fusobacterium-lajit
Muut mikrobit
Mycobacterium tuberculosis

\geq 10 % :n resistenssi vähintään yhdessä Euroopan unionin jäsenvaltiossa

* Laji, jota kohtaan teho on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa (jos herkkä)

+ Ilmaisee lajin, jolle on todettu suuri resistenssi (eli yli 50 %) vähintään yhdellä EU:n alueella tai maassa

§ Makrolidien ja vastaavien antibioottien raja-arvot on määritetty siten, että villin tyypin *H. influenzae* on luokiteltu välimuotoiseksi.

Muita tietoja

Streptococcus pneumoniae- ja *Streptococcus* -lajien herkkyyttä klaritromysiinille voidaan ennustaa erytromysiinitestauksen avulla.

Useimpien saatavana olevien, kontrolloitujen, satunnaistettujen kliinisten lääketutkimusten perusteella vaikuttaa siltä, että käyttämällä klaritromysiiniä 500 mg kahdesti päivässä yhdessä toisen antibiootin, kuten amoksisilliinin tai metrodinatsolin sekä esimerkiksi omepratsolin (sopivana määränä) 7 päivän ajan saavutetaan > 80 % onnistuminen *H. pylori* -bakteerin häädössä potilailla, joilla on maha-pohjukaisuuhaavoja. Kuten on odotettavissa, häätö onnistui selvästi harvemmin potilailla, joilla oli lähtötilanteessa metrodinatsoliresistentejä *H. pylori* -isolaatteja. Tämän vuoksi resistanssin esiintyvyyttä koskevat paikalliset tiedot ja paikalliset hoito-ohjeet on otettava huomioon valittaessa sopivaa yhdistelmää *H. pylori*in häätöä varten. Lisäksi potilailla, joilla on pitkä infektio, on uutta hoito-ohjelmaa valittaessa otettava huomioon mahdollisuus toissijaisen resistenssin kehittymisestä antimikrobiselle aineelle.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu klaritromysiini imeytyy ruoansulatuskanavasta (lähinnä jejunumista) nopeasti ja hyvin, mutta se käy läpi voimakkaan ensikierron metabolian. 250 mg klaritromysiinitabletin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 50 %. Ruoka hidastaa imeytymistä hiukan mutta ei vaikuta biologiseen hyötyosuuteen. Klaritromysiinitabletit voidaan siis ottaa ruokailusta riippumatta. Kemiallisen rakenteensa (6-O-metyylierytromysiini) takia klaritromysiini ei juurikaan hajoa mahahapon vaikutuksesta. Kun aikuisille annettiin suun kautta 250 mg klaritromysiiniä kahdesti vuorokaudessa, huippupitoisuudet plasmassa olivat 1–2 mikrog/ml. Annettaessa 500 mg klaritromysiiniä kahdesti vuorokaudessa huippupitoisuus plasmassa oli 2,8 mikrog/ml.

Kun klaritromysiiniä annettiin 250 mg kahdesti vuorokaudessa, mikrobiologisesti aktiivisen 14-hydroksimetaboliitin huippupitoisuus plasmassa oli 0,6 mikrog/ml. Vakaa tila saavutetaan 2 hoitopäivän kuluttua.

Jakautuminen

Klaritromysiini jakautuu hyvin eri aitioihin, ja sen arvioitu jakautumistilavuus on 200–400 l. Joissakin kudoksissa klaritromysiinipitoisuus muodostuu monta kertaa verenkierron pitoisuutta suuremmaksi. Suurentuneita pitoisuuksia on havaittu sekä risa- että keuhkokuksessa. Klaritromysiini jakautuu myös mahan limakalvoon.

Terapeuttisina pitoisuuksina klaritromysiini sitoutuu plasman proteiineihin noin 80-prosenttisesti.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Klaritromysiini metaboloituu nopeasti ja suuressa määrin maksassa P450-sytokromin välityksellä. Pääasiallisia metaboliamekanismeja ovat N-dealkylaatio, oksidaatio ja stereospesifinen hydroksylaatio kohdassa C 14.

Klaritromysiinin farmakokinetiikka on ei-lineaarinen, koska maksametabolialla saturoituu suurilla annoksilla. Eliminaation puoliintumisaika oli 2–4 tuntia annoksella 250 mg klaritromysiiniä kahdesti vuorokaudessa, ja se piteni 5 tuntiin annoksella 500 mg klaritromysiiniä kahdesti vuorokaudessa. Aktiivisen 14-hydroksimetaboliitin puoliintumisaika on 5–6 tuntia annoksella 250 mg klaritromysiiniä kahdesti vuorokaudessa.

Radioaktiivisen klaritromysiinin oraalisen annon jälkeen 70–80 % radioaktiivisuudesta erittyi ulosteeseen. Noin 20–30 % klaritromysiinistä erittyy virtsaan muuttumattomassa muodossa. Tämä osuus suurenee annoksen suuretessa. Munuaisten vajaatoiminta suurentaa klaritromysiinin pitoisuuksia plasmassa, jos annosta ei pienennetä.

Arvioitu kokonaispuhdistuma plasmasta on noin 700 ml/min ja munuaispuhdistuma noin 170 ml/min.

Eritisyryhmät

Munuaisten vajaatoiminta: Heikentynyt munuaistoiminta johtaa klaritromysiinin ja aktiivisen metaboliitin pitoisuuksien suurenemiseen plasmassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Neljä viikkoa kestäneissä eläinkokeissa klaritromysiinin toksisuuden havaittiin olevan sidoksissa annokseen ja hoidon keston. Kaikilla lajeilla ensimmäiset toksisuuden merkit havaittiin maksassa, jossa koiralla ja apinalla todettiin muutoksia 14 vuorokauden kuluessa. Tähän toksisuuteen liittyvän systeemisen altistuksen suuruutta ei tarkkaan tunneta, mutta toksiset annokset (300 mg/kg/vrk) olivat selvästi suuremmat kuin ihmiselle suositellut hoitoannokset. Toksisuuden merkkejä havaittiin myös mahassa, kateenkorvassa ja muissa imukudoksissa sekä munuaisissa. Hoitoannosta lähellä olevilla annoksilla havaittiin silmien verestystä ja kyynelvuotoa vain koirilla. Kun annos oli 400 mg/kg/vrk, joillakin koirilla ja apinoilla havaittiin sarveiskalvon sameutta ja/tai turvotusta.

In vitro- ja *in vivo* -tutkimukset osoittivat, ettei klaritromysiinillä ole geenitoksisia vaikutuksia.

In vitro- ja *in vivo* -tutkimuksissa klaritromysiinillä ei ole havaittu olevan mutageenisia vaikutuksia.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa klaritromysiini suurensi keskenmenoriskiä kaniinilla 2 x kliinistä annosta suuremmalla laskimoon annetulla annoksella ja apinalla 10 x kliinistä annosta suuremmalla suun kautta annetulla annoksella. Näihin annoksiin liittyi emoon kohdistuvaa toksisuutta. Rotalla tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu alkiotoksisuutta eikä teratogeenisuutta. Kardiovaskulaarisia epämuodostumia havaittiin rotalla klaritromysiiniannostuksella 150 mg/kg/vrk.

Hiirellä 70 x kliinistä annosta suurempi annos aiheutti suolakihalkiota vaihtelevassa määrin (3–30 %).

Klaritromysiiniä on löytynyt imettävien eläinten maidosta.

Kolmen päivän ikäisten hiirten ja rottien LD50-arvot olivat noin puolet täysikasvuisten eläinten vastaavista. Nuorilla eläimillä on samanlainen toksisuusprofiili kuin täysikasvuisilla eläimillä, vaikkakin lisääntynyttä nefrotoksisuutta on havaittu vastasyntyneillä rotilla joissakin tutkimuksissa. Nuorilla eläimillä on myös havaittu punasolujen, verihiutaleiden ja valkosolujen määrän vähäistä vähenemistä.

Klaritromysiinin karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Kroskarmelloosinatrium
Povidoni K30
Talkki (E553b)
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Magnesiumstearaatti (E470b)
Steariinihappo 50

Kalvopäällyste:

Keltainen Opadry, joka sisältää seuraavat:
Hypromelloosi 2910 (5mPa.s) (E464)
Propyleeniglykoli (E1520)
Titaanidioksidi (E171)
Vanilliini
Hydroksiipropyyliselluloosa (E463)
Talkki (E553b)
Kinoliinikehäinen (E104)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

250 mg:

Tabletit on pakattu läpinäkyviin PVC/PVdC-alumiini-läpipainopakkauksiin, joissa on 10, 12, 14, 16, 20, 21, 30, 250 tai 500 tablettia.

500 mg:

Tabletit on pakattu läpinäkyviin PVC/PVdC-alumiini-läpipainopakkauksiin, joissa on 7, 10, 14, 16, 20, 21, 28, 30, 250 tai 500 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle <ja muut käsittelyohjeet>

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Clarithromycin Accord 250 mg tabletti, kalvopäällysteinen: 34008

Clarithromycin Accord 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen: 34009

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.07.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.11.2018